



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>A61K 9/28</b></p>	<b>A2</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/25756</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Mai 2000 (11.05.00)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/08191</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Oktober 1999 (28.10.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 50 445.4      2. November 1998 (02.11.98)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. FALK PHARMA GMBH [DE/DE]; Leinenweberstrasse 5, D-79108 Freiburg (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OTTERBECK, Norbert [DE/DE]; Schreibersbildstrasse 39, D-88662 Überlingen (DE). KIST, Manfred [DE/DE]; Im Grämeracker 10 a, D-79249 Merzhausen (DE).</p> <p>(74) Anwalt: LEDERER, KELLER &amp; RIEDERER; Prinzregenten- strasse 16, D-80538 München (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, IL, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/08191</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Oktober 1999 (28.10.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 50 445.4      2. November 1998 (02.11.98)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. FALK PHARMA GMBH [DE/DE]; Leinenweberstrasse 5, D-79108 Freiburg (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OTTERBECK, Norbert [DE/DE]; Schreibersbildstrasse 39, D-88662 Überlingen (DE). KIST, Manfred [DE/DE]; Im Grämeracker 10 a, D-79249 Merzhausen (DE).</p> <p>(74) Anwalt: LEDERER, KELLER &amp; RIEDERER; Prinzregenten- strasse 16, D-80538 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, IL, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/08191</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Oktober 1999 (28.10.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 50 445.4      2. November 1998 (02.11.98)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. FALK PHARMA GMBH [DE/DE]; Leinenweberstrasse 5, D-79108 Freiburg (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OTTERBECK, Norbert [DE/DE]; Schreibersbildstrasse 39, D-88662 Überlingen (DE). KIST, Manfred [DE/DE]; Im Grämeracker 10 a, D-79249 Merzhausen (DE).</p> <p>(74) Anwalt: LEDERER, KELLER &amp; RIEDERER; Prinzregenten- strasse 16, D-80538 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, IL, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>			
<p>(54) Title: MEDICAMENT FOR TOPICAL TREATMENT OF INFLAMMATORY INTESTINAL DISEASES</p> <p>(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL ZUR TOPISCHEN BEHANDLUNG ENTZÜNDLICHER DARMERKRANKUNGEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Disclosed is a medicament containing a medicinal substance selected from the groups consisting of antiprotozoan substances, quinolone antibiotics, the group of the macrolide antibiotics, the group of antituberculosis agents or the group of chemotherapeutic agents consisting of a combination of sulfonamides and folic acid reductase inhibitors or a mixture thereof. The medicament is particularly suitable for the treatment of inflammatory intestinal diseases. Unlike known medicaments used in the treatment of inflammatory intestinal diseases containing a pharmaceutical substance from the above-mentioned groups, the medicament according to the invention has a coating that is resistant to gastric juice so that its effects are topical and not systemic.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung stellt ein Arzneimittel mit einem Arzneistoff aus den Gruppen der gegen Protozoen wirksamen Stoffe, der Chinolonantibiotika, der Gruppe der Makrolidantibiotika, der Gruppe der gegen Tuberkulose wirksamen Mittel oder der Gruppe der aus einer Kombination aus Sulfonamiden und einem Folsäurereduktase-Inhibitor bestehenden Chemotherapeutika oder einem Gemisch davon zur Verfügung. Das Arzneimittel ist insbesondere zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen geeignet. Anders als bekannte Arzneimittel zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen, die einen Arzneistoff aus obigen Gruppen enthalten, weist das erfindungsgemäße Arzneimittel einen magensaftresistenten Überzug auf, so dass es nicht systemisch sondern topisch wirkt.</p>				

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

---

### Arzneimittel zur topischen Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen

---

Die Erfindung betrifft Arzneimittel mit Arzneistoffen aus der Gruppe der gegen Protozoen wirksamen Stoffe, der Gruppe der Chinolonantibiotika, der Gruppe der Makrolidantibiotika, der Gruppe der gegen Tuberkulose wirksamen Mittel und der Gruppe der aus einer Kombination aus Sulfonamiden und einem Folsäurereduktase-Inhibitor bestehenden Chemotherapeutika oder einem Gemisch davon. Die Arzneimittel dienen zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen. Entgegen bekannten Arzneimitteln aus den oben genannten Substanzklassen wird bei den erfindungsgemäßen Arzneimitteln der Arzneistoff gesteuert freigesetzt, so daß er nicht systemisch sondern topisch direkt am Ort der entzündlichen Darmerkrankung wirkt.

Arzneistoffe der oben genannten Stoffgruppen sind im Stand der Technik bekannt. Bei den gegen Protozoen wirksamen Stoffen kann vor allem auf 5-Nitroimidazol-Derivate verwiesen werden wie z.B. auf Azanidazol, Nimorazol, Ornidazol, Propenidazol, Secnidazol, Ternidazol, Tinidazol und Metronidazol.

Bei den Chinolonantibiotika kann vor allem auf Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Nalixidin, Trovafloxacinmesilat, Alatrofloxacinmesilat, Grepafloxacin, Cinoxacin, Pipemidsäure,

Sparfloxacin, Enoxacin, Pefloxacinmesilat, Fleroxacin und Levofloxacin verwiesen werden.

Bei den Makrolidantibiotika kann vor allem auf Clarithromycin, Azithromycin, Spiramycin, Roxithromycin und die Derivate von Erythromycin verwiesen werden.

Bei den gegen Tuberkulose wirksamen Arzneistoffen kann vor allem auf Rifampicin, Prothionamid, Isoniazid, Pyrazinamid, Terizidon, Etambutol, und Ethionamid verwiesen werden.

Bei den Arzneistoffen aus der Gruppe der Chemotherapeutika kann z.B. vor auf das Cotetroxacin, Cotrifamol, Cotrimacin und Cotrimoxazol, einem Wirkstoffgemisch aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim, verwiesen werden.

Solche Arzneistoffe werden zur Behandlung von mikrobiellen Infektionserkrankungen eingesetzt und in diesen Zusammenhang sind auch Tablettenformulierungen mit modifiziertem Freigabeprofil beschrieben.

So kann beispielsweise auf die WO 95/20383 verwiesen werden, die Metronidazol-Tablettenformulierungen mit modifiziertem Freigabeprofil offenbart. Das Freigabeprofil ist so gewählt, daß der Wirkstoff möglichst vollständig im Magen und oberen Dünndarmbereich freigesetzt wird. Die Mittel sollen insbesondere zur Bekämpfung von Magengeschwüren eingesetzt werden. Die WO 95/20383 betrifft keine intestinalen Erkrankungen wie entzündliche Darmerkrankungen, wie beispielsweise Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn. Tablettenformulierungen, die einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, sind in der WO 95/20383 nicht offenbart, im Gegenteil, die Tablettenformulierungen der WO 95/20383 sollen sich gerade im Magensaft auflösen.

Die Behandlung intestinaler Erkrankungen wie beispielsweise Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn mit Wirkstoffen, die Protozoen bekämpfen, insbesondere mit Metronidazol und dessen

pharmazeutisch verträglichen Salzen, ist bekannt, wenn auch nicht unumstritten. Erstmals wird hiervon in "The Lancet", 1975, 775, berichtet. In diesem Zusammenhang kann auch auf Gastroenterology 108, 1995, 1617-1621 verwiesen werden. Nach neueren Studien scheint gesichert zu sein, daß Metronidazol in einer täglichen Dosis von 10 bis 20 mg/kg Körpergewicht bei der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen erfolgreich ist, wobei sich eine geringe Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag allerdings als wenig wirksam erwiesen hat (Gut 32, 1991, 1071-1075). Ein Nachteil insbesondere der höheren Dosierungen ist jedoch das Auftreten von erheblichen Nebenwirkungen wie gastrointestinalen Störungen, Kopfschmerzen, Ataxie, Enzephalopathie, usw. (Gastroenterology 83, 1982, 383-387). Darüberhinaus steht Metronidazol im Verdacht über ein karzinogenes Potential zu verfügen (Excerpta Medica, 1976, 138-141).

Auch der Einsatz von Chinolonantibiotika, Chemotherapeutika, Makrolidantibiotika oder gegen Tuberkulose wirksamen Arzneistoffen bei der Behandlung von intestinalen Erkrankungen wie beispielsweise Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn ist bekannt (Dig. Dis., 1999, 17, 1-5; Z. Gastroenterol.(Suppl. 2), 1995, 33, 30-34; Ital. J. Gastroenterol. Hepatol., 1999, 31, 255-257), wobei auch dort Nebenwirkungen, die teilweise auf die systemische Wirkung zurückzuführen sind, auftreten.

Da alle hier genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgemische bei der oralen Verabreichung des Standes der Technik resorbiert werden, lehrt der Stand der Technik eine systemische Wirkung dieser Wirkstoffe bei entzündlichen Darmerkrankungen.

Eine erfolgreiche Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen erfordert eine andauernde Einnahme des Medikaments über einen sehr langen Zeitraum. Daher besteht ein erhebliches Bedürfnis, Arzneimittel zu entwickeln, die auch bei einer Langzeittherapie eingesetzt werden können und bei denen die Nebenwirkungen und Schwierigkeiten, die bei den Arzneimitteln des Standes der Technik auftreten, verringert

sind. Aufgabe der Erfindung ist es daher, Arzneimittel zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn, zur Verfügung zu stellen, die die Nachteile der Arzneimittel des Standes der Technik nicht aufweisen.

Diese Aufgaben werden erfindungsgemäß durch ein Arzneimittel gelöst, das einen gegen Protozoen wirksamen Arzneistoff, insbesondere Metronidazol, oder einen Wirkstoff aus der Gruppe der Chinolonantibiotika, insbesondere Ciprofloxacin oder Norfloxacin, oder einen Wirkstoff aus der Gruppe der Makrolidantibiotika, insbesondere Clarithromycin oder Azithromycin, oder einen Wirkstoff aus der Gruppe der gegen Tuberkulose wirksamen Stoffe, insbesondere Ethambutol oder einen Wirkstoff oder ein Wirkstoffgemisch aus der Substanzgruppe der Chemotherapeutika, insbesondere Cotrimoxazol, oder eine Mischung von zwei oder mehreren Stoffen davon in einem Kern enthält, der mit einem magensaftresistenten Überzug beschichtet ist. Erfindungsgemäß wird auch die Verwendung eines der oben beschriebenen Arzneistoffe oder einer Mischung von zwei oder mehreren Stoffen davon zur topischen Behandlung, zur Prävention oder zur Verhinderung des Wiederauftretens entzündlicher Darmerkrankungen zur Verfügung gestellt. Erfindungsgemäß werden auch Verfahren zur Herstellung solcher Arzneimittel zur Verfügung gestellt.

Wenn im Rahmen dieser Beschreibung von entzündlichen Darmerkrankungen gesprochen wird, sind sowohl chronische als auch nicht chronische entzündliche Darmerkrankungen wie infektiöse Kolitiden, Divertikulitis, kollagene Colitis, mikroskopische Colitis, Pouchitis, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn oder deren Begleiterkrankungen oder daraus folgender Erkrankungen in ihrer aktiven Phase oder Remissionsphase gemeint. Desweiteren können die erfindungsgemäßen Arzneimittel auch bei Durchfällen mikrobieller und parasitärer Genese vorteilhaft eingesetzt werden.

Wenn im Rahmen dieser Beschreibung von Arzneistoffen gesprochen wird, die gegen Protozoen wirksam sind, sind bevorzugt 5-Nitroimidazol-Derivate gemeint, besonders bevorzugt sind Azanidazol, Nimorazol, Ornidazol, Propenidazol, Secnidazol, Ternidazol, Tinidazol und Metronidazol, und am meisten bevorzugt ist Metronidazol.

Wenn im Rahmen dieser Beschreibung von Arzneistoffen aus der Gruppe der Chinolonantibiotika gesprochen wird sind bevorzugt Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Nalixidin, Trovafloxacinmesilat, Alatrofloxacinmesilat, Grepafloxacin, Cinoxacin, Pipemidsäure, Sparfloxacin, Enoxacin, Pefloxacinmesilat, Fleroxacin, Levofloxacin gemeint, besonders bevorzugt sind Ciprofloxacin und Norfloxacin.

Wenn im Rahmen dieser Beschreibung von Arzneistoffen aus der Gruppe der Makrolidantibiotika gesprochen wird sind bevorzugt Clarithromycin, Azithromycin, Spiramycin, Roxithromycin oder Derivate des Erythromycins gemeint, besonders bevorzugt sind Clarithromycin und Azithromycin.

Wenn im Rahmen dieser Beschreibung von Arzneistoffen aus der Gruppe der gegen Tuberkulose wirksamen Stoffe gesprochen wird sind bevorzugt Ethambutol, Ethionamid, Terizidon, Pyrazinamid, Isoniazid, Prothionamid und Rifampicin gemeint, besonders bevorzugt ist Ethambutol.

Wenn im Rahmen dieser Beschreibung von Arzneistoffen aus der Gruppe der Chemotherapeutika gesprochen wird sind bevorzugt Cotetroxazin, Cotrifamol, Cotrimazin und Cotrimoxazol gemeint, besonders bevorzugt ist Cotrimoxazol.

Während im Stand der Technik bekannt ist, daß Wirkstoffe aus den oben genannten Gruppen bei systemischer Verabreichung zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen wie Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn eingesetzt werden können, wird im Stand der Technik eine topische Verwendung solcher Stoffe nicht beschrieben. Anders als eine systemische Anwendung kann eine

topische oder lokale Anwendung naturgemäß nur einen kleinen Darmteil einschließen.

Überraschend wurde nunmehr gefunden, daß zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn Stoffe, wie insbesondere Metronidazol, Ciprofloxazin, Norfloxazin und Cotrimoxazol, nicht nur systemisch eingesetzt werden können, sondern daß solche Stoffe auch bei topischer Verabreichung eine ausgezeichnete Wirksamkeit aufweisen. Insbesondere die bevorzugten Verbindungen der Erfindung wie vorstehend definiert und besonders Metronidazol, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Clarithromycin, Azithromycin, Ethambutol und Cotrimoxazol wirken daher auch lokal, das heißt durch den Kontakt des Wirkstoffs direkt am Ort der Erkrankung im Darm. Eine systemische Wirkung erfolgt hier nicht oder nur in relativ geringem Maße, da in den entzündlichen Darmbereichen, in denen der Wirkstoff weitgehend freigesetzt wird, allenfalls geringe Anteile des Wirkstoffs resorbiert werden. Die Wirksamkeit des Arzneistoffs bei topischer Verabreichung gemäß der Erfindung steht in direkter Relation zu seiner lokalen Konzentration am zu behandelnden Darmbereich. Durch die topische Verabreichung kann die Konzentration des Wirkstoffs in dem Arzneimittel erheblich verringert werden. Insbesondere wird auch die Konzentration des Wirkstoffs im Körper, die die erheblichen Nebenwirkungen bewirkt, herabgesetzt, da der Wirkstoff nicht mehr oder nur noch in sehr geringem Maße durch den Darm ins Blut resorbiert wird.

Eine solche topische Wirksamkeit von Stoffen wie vorstehend definiert bei der Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen, zur Prävention oder zur Verhinderung des Wiederauftretens dieser Erkrankungen, insbesondere von Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn, ist im Stand der Technik nicht vorbeschrieben und überraschend.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen Stoff oder eine Mischung aus zwei oder mehreren Stoffen davon wie vorstehend definiert. Hierunter wird erfindungsgemäß



auch ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat eines solchen Stoffs verstanden. Hierunter sollen ausdrücklich auch sogenannte Prodrugs fallen, das heißt Verbindungen, die selbst nicht wirksam sind, die aber in vivo in einen Wirkstoff umgewandelt werden. Geeignete Wirkstoffe sind dem Fachmann bekannt. Solche Wirkstoffe sind im Handel erhältlich oder können durch Standardverfahren der Chemie hergestellt werden. Besonders bevorzugt enthalten die Arzneimittel der vorliegenden Erfindung den Wirkstoff Metronidazol, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Clarithromycin, Azithromycin, Ethambutol oder Cotrimoxazol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein Prodrug davon oder ein Gemisch aus zwei oder mehreren dieser Stoffe.

Erfindungswesentlich ist, daß die Arzneimittel so formuliert werden, daß sie den Wirkstoff nicht bereits im Magen oder oberen Dünndarmbereich freisetzen, wodurch bereits ein Großteil des Wirkstoffs resorbiert würde, bevor er den Ort der Entzündung erreichen kann. Insbesondere der Wirkstoff Metronidazol, aber auch Ciprofloxacin, Norfloxacin, Clarithromycin, Azithromycin, Ethambutol und Cotrimoxazol wird im Magen und oberen Dünndarmbereich rasch resorbiert und wirkt daher bei einer üblichen Verabreichung, wie sie beispielsweise in der WO 95/20383 (allerdings in anderem Zusammenhang) beschrieben wird, bei entzündlichen Darmerkrankungen nur systemisch und nicht topisch.

Erfindungsgemäß bevorzugt wird die lokale Freisetzung des Wirkstoffs dadurch erreicht, daß man das Arzneimittel so formuliert, daß es den Wirkstoff verzögert bzw. kontrolliert freisetzt. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird das Arzneimittel als Tabletten oder Pellets formuliert, die mit einem magensaftresistenten Lack überzogen sind, so daß eine frühzeitige Freigabe der Wirkstoffe verhindert ist.

Im Stand der Technik sind eine Vielzahl von Verfahren bekannt, wie Tabletten und Pellets so formuliert werden können, daß sie

ihren Wirkstoff lokal im Darmbereich freisetzen. In der Regel sind derartige Arzneimittel so formuliert, daß sie aus einem wirkstoffhaltigen Kern bestehen, der mit einem magensaftunlöslichen Überzug beschichtet ist. Im Prinzip können alle im Stand der Technik bekannten Techniken zur Herstellung solcher Tabletten oder Pellets mit verzögerter oder kontrollierter Freisetzung verwendet werden, um die topisch wirkenden Arzneimittel der vorliegenden Erfindung herzustellen.

Insbesondere kann beispielsweise auf die FR-A 2 692 484 verwiesen werden, die eine Tablette mit einer hydrophilen Matrix offenbart. Die Tablette besteht aus wasserlöslichen quellbaren langsam erodierenden Cellulosederivaten und einem magensaftresistenten Überzug. Nach Auflösung des Überzugs quillt die Matrix sehr stark auf und bildet eine Gelbarriere durch die der Wirkstoff heraus diffundiert. Die entsprechend der FR-A 2 692 484 hergestellten Arzneimittel setzen den Wirkstoff im Darm nach einer ca. zweistündigen lag-Phase über eine Zeitdauer von weiteren 14 Stunden linear frei.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können auch gemäß der EP-A 0 453 001 hergestellt werden. Die EP-A 0 453 001 offenbart Arzneimittel, in denen der Wirkstoff mit mindestens zwei Membranen überzogen ist, von denen eine bei einem pH von  $\geq 5,5$  löslich ist, die andere bei diesem pH unlöslich aber für die Intestinalflüssigkeit permeabel ist.

Ein weiterer geeigneter Tablettenaufbau ist in der EP-A 0 148 811 offenbart und besteht aus einem Kern, der den Wirkstoff enthält und der von zwei Schichten umgeben ist. Die innere dieser zwei Schichten stellt eine Diffusionsmembran dar, die äußere der zwei Schichten ist ein anionisches Polymer und/oder eine Fettsäure mit einem  $pK_a$  von 4,5 bis 7.

Auch die EP-A 0 629 398 offenbart pharmazeutische Zusammensetzungen, in denen ein wirkstoffhaltiger Kern von

einer magensaftresistenten Phase umgeben ist. Der Kern kann beispielsweise geringe Mengen Hydroxypropylcellulose enthalten. Nach Auflösen der magensaftresistenten Phase soll der Wirkstoff schnell freigesetzt werden.

Schließlich sei noch auf die EP-A 0 485 840 verwiesen, die ebenfalls eine orale Arzneiform offenbart, bei der ein Wirkstoffkern von einem Hüllmaterial umschlossen wird. Das Hüllmaterial besteht aus einem Polysaccharid und einem filmbildenden Polymermaterial.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind diejenigen Arzneimittel, die mit einem magensaftresistenten Überzug beschichtet sind. Der magensaftresistente Überzug soll sich erst auflösen, nachdem die Formulierung den Magen verlassen hat. Entsprechende Überzüge sind im Stand der Technik, beispielsweise aus den vorstehenden Druckschriften, bekannt. Besonders bevorzugt sind die Überzüge wie sie in der EP-A 453 001 beschrieben sind.

Da entzündliche Darmerkrankungen oft größere Abschnitte des Intestinaltrakts befallen, wird erfindungsgemäß eine Pelletformulierung besonders bevorzugt, da sie im Gegensatz zu einer Tablettenformulierung die Arzneiform reproduzierbar über weite Bereiche des Darms ausbreitet. Um die erfindungsgemäß erforderliche lokale Wirkstoffkonzentration zu erreichen, muß der Wirkstoff am Entzündungsort innerhalb relativ kurzer Zeit (wenige Stunden) freigesetzt werden. Daher sind solche Arzneimittel mit verzögerter bzw. kontrollierter Freisetzung bevorzugt, die den Wirkstoff innerhalb kurzer Zeit, bevorzugt innerhalb weniger Stunden, am meisten bevorzugt innerhalb von sechs Stunden, weitgehend vollständig (zu mehr als 75%) freisetzen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel sind generell zur topischen Behandlung von intestinalen Erkrankungen, bevorzugt von entzündlichen Darmerkrankungen, geeignet. Sie können sowohl in der aktiven Phase als auch in der Remissionsphase (Zeitraum vor dem Wiederauftreten der Erkrankung) eingesetzt werden und

dienen auch zur Prävention der Erkrankungen, zur Verhinderung des Wiederauftretens der Erkrankungen und zur Behandlung bzw. der Prävention bzw. Verhinderung des Wiederauftretens von daraus entstehenden Folgeerkrankungen sowie möglicher Begleiterkrankungen wie primär sclerosierender Cholangitis (PSC). Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Metronidazol, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Clarithromycin, Azithromycin, Ethambutol oder Cotrimoxazol oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon oder einer Prodrug davon oder eines Gemisches davon zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa bzw. zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung dieser Erkrankungen.

Besonders bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung, die hergestellt werden können, wie es in den vorstehend genannten Literaturstellen und den nachstehenden Beispielen dargelegt wird, sind wie folgt:

Besonders bevorzugt ist eine oral verabreichbare Pelletformulierung, in der der Wirkstoff im Pelletkern in einer Polymermatrix eingebettet ist. Das matrixbildende Polymer ist bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Poly(ethylacrylat/methylmethacrylat) und Poly(ethylacrylat/methylmethacrylat/trimethylammonioethyl methacrylat-chlorid). Ein derartiges Copolymer ist beispielsweise das Handelsprodukt Eudragit<sup>®</sup> N 30. Entsprechende Pelletformulierungen und Verfahren zu ihrer Herstellung sind in der internationalen Patentanmeldung WO 99/06027 (PCT/EP 98/02319) offenbart. Besonders bevorzugt macht das matrixbildende Polymer zumindest 5 Gew.-% des Gesamtgewichts des Kerns aus.

Besonders bevorzugt sind auch solche Arzneimittelformulierungen, bei denen sich zwischen dem wirkstoffhaltigen Kern und dem magensaftresistenten Überzug eine quellbare Diffusionsschicht befindet. Solche Arzneimittel und ihre Herstellung sind in der EP-A 453 001 und in der EP-A 0 148 811 beschrieben. Besonders bevorzugt werden

erfindungsgemäß solche Arzneimittel, bei denen die Diffusionsschicht aus Cellulosederivaten und/oder pharmazeutisch verträglichen Gummen wie Xanthangummi, Tragant, Gummi Arabicum und Pectin besteht oder solche Produkte enthält.

Ebenfalls bevorzugt sind erfindungsgemäß Pelletformulierungen, in denen sich zwischen Kern und magensaftresistentem Überzug eine für Flüssigkeiten permeable Hülle befindet. Diese Hülle besteht bevorzugt aus wasserunlöslichen und/oder pH-abhängig wasserlöslichen Polyacrylaten. Geeignete Polyacrylate sind z.B. Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) 1:1, Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) 1:2, Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammino methacrylat chlorid) 1:2:0,2 und Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammino methacrylat chlorid) 1:2:0,1. Entsprechende Pelletformulierungen und ihre Herstellung sind z.B. aus K. H. Bauer, K.-H. Frömmig, C. Führer: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1989) bekannt.

Bevorzugt sind auch Tablettenformulierungen, insbesondere solche, bei denen ein quellbarer Tablettenkern, der bevorzugt aus Polyethylenglykol und/oder Carbopol besteht und der den Wirkstoff enthält, mit einer magensaftresistenten Hülle überzogen ist. Die magensaftresistente Hülle ist bevorzugt auf Basis von wasserunlöslichen und/oder pH-abhängig wasserlöslichen Polyacrylaten aufgebaut. Geeignete Polyacrylate sind z.B. Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) 1:1, Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) 1:2, Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammino methacrylat chlorid) 1:2:0,2 und Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammino methacrylat chlorid) 1:2:0,1. Entsprechende oral verabreichbare Tablettenformulierungen und Verfahren zu ihrer Herstellung sind beispielsweise aus K. H. Bauer, K.-H. Frömmig, C. Führer: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1989) bekannt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können neben den vorstehend genannten besonderen Hilfsmitteln, die eine topische Freisetzung am Ort der Entzündung im Magen-Darmbereich gewährleisten, weitere übliche Hilfsstoffe und Excipienten enthalten, wie sie im Stand der Technik bekannt sind und beispielsweise in K. H. Bauer, K.-H. Frömmig, C. Führer: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1989), einem Standardwerk zur Herstellung von Arzneimittelformulierungen, beschrieben werden.

Dadurch daß erfindungsgemäß gefunden wurde, daß der topische Einsatz von Wirkstoffen wie vorstehend definiert und insbesondere von Metronidazol, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Clarithromycin, Azithromycin, Ethambutol oder Cotrimoxazol entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa bekämpfen kann, ist es mit den erfindungsgemäßen Arzneimitteln möglich, die für die Bekämpfung der Krankheiten erforderliche Wirkstoffmenge zu senken und dadurch die Nebenwirkungen, die bei der bisher üblichen systemischen Verabreichung des Arzneistoffs auftraten, zu verringern. Ein erheblicher Vorteil der topischen Verwendung liegt auch darin, daß selbst bei unverringelter oder sogar erhöhter Wirkstoffmenge in den Arzneimitteln eine Resorption des Wirkstoffs nur in sehr geringem Maße erfolgt (der Wirkstoff wird erst am entzündeten Bereich des Darms freigesetzt und dadurch wird die Konzentration des Wirkstoffs im Blut verringert). Selbst bei Arzneimittelformulierungen, die eine unverringerte oder sogar erhöhte Menge an Wirkstoff enthalten, können daher die Nebenwirkungen der Arzneistoffe, die bei systemischer Verabreichung auftreten, verringert werden.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können daher den Wirkstoff in einer Menge enthalten, wie er auch in den bereits bekannten Arzneimitteln, beispielsweise bekannten Metronidazol-, Ciprofloxacin- Norfloxacin-, Clarithromycin-, Azithromycin-, Ethambutol- oder Cotrimoxazol-enthaltenden Arzneimitteln, vorhanden ist. Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel aber eine geringere Menge eines wirksamen

Arzneistoffs als die Arzneimittel des Standes der Technik, bzw. die Tagesdosierung der erfindungsgemäßen Arzneimittel ist geringer (das heißt bei gleichdosierten Einzelformulierungen ist eine geringere Anzahl an Einzelformulierungen pro Tag zu verabreichen). Die bevorzugte Dosierung der Arzneistoffe bei Verabreichung durch die erfindungsgemäßen Arzneimittel ist in der folgenden Tabelle angegeben.

	Dosis/Kg [mg]		Tagesdosis [mg]	
	Bereich	bevorzugt	Bereich	bevorzugt
5-Nitroimidazol-Derivate (z.B. Metronidazol)	5-100	5-20	500-5000	500-1200
Chinolonantibiotika (z.B. Ciprofloxacin)	1-50	3-15	100-3000	250-1000
Makrolidantibiotika (z.B. Clarithromycin)	1-50	3-15	100-3000	250-1000
Anti-Tuberkulosemittel	1-30	2-15	100-2000	150-1000
Chemotherapeutika (z.B. Cotrimoxazol)	3-60	7-30	250-4000	500-2000

Entsprechend enthält eine Einzeldosis des erfindungsgemäßen Arzneimittels, beispielsweise eine einzelne Kapsel oder Tablette bevorzugt von 100 mg bis 1000 mg, besonders bevorzugt von 250 mg bis 500 mg Wirkstoff.

Die genaue Tagesdosis hängt von Faktoren ab, die dem Fachmann bekannt sind, wie Art und Schwere der Erkrankung, allgemeiner Zustand und Alter des Patienten, speziell gewählte Dosierungsform, etc. Die Menge der erforderlichen Dosierung kann von einem Fachmann bestimmt werden.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Arzneimittel gegen entzündliche Darmerkrankungen und insbesondere gegen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa bzw. Begleiterkrankungen und

Folgeerkrankungen kann überprüft werden, wie es im Stand der Technik allgemein bekannt ist. Insbesondere kann auf die klinischen Untersuchungen verwiesen werden, wie sie in den eingangs genannten Druckschriften des Standes der Technik beschrieben sind. Hier kann auf "Lancet" 1975, 775-777, Gastroenterology 108, 1995, 1617-1621, Gastroenterology 83, 1982, 383-387 und insbesondere auf Gut 32, 1991, 1071-1075 verwiesen werden. In diesen Druckschriften sind Verfahren beschrieben, mit denen sowohl die Wirksamkeit als auch die geeignete Dosierung sowie das Auftreten von Nebenwirkungen bei Verabreichen des erfindungsgemäßen Arzneimittels geprüft werden können.

Die Beispiele erläutern die Erfindung anhand des Wirkstoffes Metronidazol, schränken diese aber nicht ein.

#### Beispiel 1

##### 1.) Beispiel für Matrix-Pellet-Kerne:

I	Metronidazol	5000 g
II	Stärke	1000 g
III	Lactose	500 g
IV	Methylcellulose	200 g
V	Siliziumdioxid	25 g
VI	Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) 2:1 als 40%ige wäßrige Dispersion, Handelsbezeichnung Eudragit <sup>®</sup> NE 40 D	750 g
VII	Magnesiumstearat	250 g

I-V werden gemischt und mit VI befeuchtet. Zusätzlich werden 500 g Ethanol zugegeben. Nach intensivem Kneten der Masse wird VII zugefügt. Die feuchte Masse wird durch einen Extruder mit der Matrizenbohrung 1 mm gedrückt, in ca. 1 mm lange Stücke geschnitten und in einem Spheronizer gerundet. Bei 60°C werden die Pellets getrocknet.



## 2.) Beispiel für Pellet-Kerne mit einer quellbaren Hülle:

I	Metronidazol	5000 g
II	Stärke	1000 g
III	Lactose	500 g
IV	Povidon	300 g
V	Siliziumdioxid	25 g
VI	Magnesiumstearat	250 g

I, II, III und V werden gemischt. IV wird in 1500 g Ethanol gelöst. Mit dieser Lösung wird das Gemisch aus I, II, III und V befeuchtet. Nach intensivem Kneten der Masse wird VI zugefügt. Die feuchte Masse wird durch einen Extruder mit der Matrizenbohrung 1 mm gedrückt, in ca. 1 mm lange Stücke geschnitten und in einem Spheronizer gerundet. Bei 60°C werden die Pellets getrocknet.

A	Hydroxypropylmethylcellulose	750 g
B	Polyethylenglykol 6000	150 g
C	Wasser	4100 g

A und B werden in C gelöst. Mit der Lösung werden die Pellets in einem rotierenden Kessel besprüht.

## 3.) Beispiel für Pellet-Kerne mit einer permeablen Hülle:

I	Metronidazol	5000 g
II	Stärke	1000 g
III	Lactose	500 g
IV	Povidon	300 g
V	Siliziumdioxid	25 g
VI	Magnesiumstearat	250 g

I, II, III und V werden gemischt. IV wird in 1500 g Ethanol gelöst. Mit dieser Lösung wird das Gemisch aus I, II, III und V befeuchtet. Nach intensivem Kneten der Masse wird VI zugefügt. Die feuchte Masse wird durch einen Extruder mit der Matrizenbohrung 1 mm gedrückt, in ca. 1 mm lange Stücke

geschnitten und in einem Spheronizer gerundet. Bei 60°C werden die Pellets getrocknet.

A	Eudragit <sup>®</sup> S (Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) 1:2)	350 g
B	Eudragit <sup>®</sup> L (Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) 1:1)	350 g
C	Eudragit <sup>®</sup> RS (Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammino methacrylat chlorid) 1:2:0,1)	60 g
D	Dibutylphthalat	50 g
E	Talk	40 g

A-D werden in 7,5 kg Isopropanol/Wasser (9:1) gelöst. E wird in der Lösung suspendiert. Mit der Lösung werden die Pellets in einem rotierenden Kessel besprüht.

Die Pellets aus den Beispielen 1.1-1.3 werden mit der folgenden Lösung magensaftresistent überzogen:

I	Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) 1:2; Handelsname Eudragit <sup>®</sup> S;	350 g
II	Triethylcitrat	35 g
III	Talk	100 g
IV	Titandioxid	125 g
V	Magnesiumstearat	50 g

I wird in 3500 g eines Ethanol/Wasser-Gemischs (8:2) gelöst. II-V werden in der Lösung suspendiert; in einer geeigneten Apparatur wird die Lacksuspension bei einer Zulufttemperatur von 40°C aufgesprüht.

### Beispiel 2

Beispiel für eine freigabegesteuerte Tablettenformulierung

I	Polyethylenglykol 6000	40 g
II	Polyacrylsäure (Carbopol 934)	10 g
III	Metronidazol	200 g
IV	Cellulose mikrokristallin	50 g
V	Stärke	97 g
VI	Magnesiumstearat	3 g

I wird auf einem Wasserbad bei etwa 70°C geschmolzen. In die geschmolzene Masse werden II und III einsuspendiert. Nach Abkühlen und Erstarren der Masse wird sie mit einem Reibschneider zu ca. 1 mm großen Teilchen zerkleinert. Die zerkleinerte Masse wird mit IV, V und VI gemischt und zu Tabletten mit einem Gewicht von 400 mg verpreßt. Die Tabletten werden mit Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) (Eudragit S) auf bekannte Weise magensaftresistent überzogen.

### Beispiel 3

Zur Bestimmung der Freisetzung des Wirkstoffs (hier beispielsweise Metronidazol) aus den erfindungsgemäßen Pellets wurde die "Basket"-Methode verwendet. Die "Basket"-Methode ist in USP 23 beschrieben. Die Rührergeschwindigkeit betrug 100 Umdrehungen/min, die Temperatur wurde bei 37°C konstant gehalten. Als künstlicher Magensaft wurde gemäß USP 0,1 M HCl verwendet als künstlicher Darmsaft USP-Phosphatpuffer (pH 6,8).

In Tabelle 1 ist die Wirkstofffreisetzung einer erfindungsgemäßen Pelletformulierung unter den oben genannten Bedingungen angegeben.

pH-Wert	Zeit [min]	Freisetzung [%]
1,2	120	0,9
6,8	30	5,8
	60	22,4
	90	32,4
	120	42,5
	150	51,1
	180	57,2
	240	68,1
	300	75,1
	360	81,2

### Patentansprüche

1. Arzneimittel mit einem wirksamen Arzneistoff aus der Gruppe der gegen Protozoen wirksamen Stoffe, der Gruppe der Chinolonantibiotika, der Gruppe der Makrolidantibiotika, der Gruppe der gegen Tuberkulose wirksamen Stoffe oder der Gruppe der aus einer Kombination aus Sulfonamiden und einem Folsäurereduktase-Inhibitor bestehenden Chemotherapeutika oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon oder einem pharmazeutisch verträglichen Derivat davon oder einem Prodrug davon oder einem Gemisch aus zwei oder mehreren der vorstehenden Arzneistoffe, Salze, Derivate oder Prodrugs, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Kern mit dem wirksamen Arzneistoff oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon oder einem pharmazeutisch verträglichen Derivat davon oder einem Prodrug davon oder einem Gemisch aus zwei oder mehreren der genannten Arzneistoffe, Salze, Derivate oder Prodrugs und einen magensaftresistenten Überzug umfaßt.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff aus der Gruppe der gegen Protozoen wirksamen Stoffe ausgewählt ist und ein 5-Nitroimidazol-Derivat darstellt.
3. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das 5-Nitroimidazol-Derivat Azanidazol, Nimorazol, Ornidazol, Propenidazol, Secnidazol, Ternidazol, Tinidazol oder Metronidazol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.
4. Arzneimittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das 5-Nitroimidazol-Derivat Metronidazol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein

pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.

5. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff aus der Gruppe der Chinolonantibiotika ausgewählt ist.

6. Arzneimittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Chinolonantibiotikum Ciproflaxin, Norfloxacin, Ofloxacin, Nalixidin, Trovafloxacinmesilat, Alatrofloxacinmesilat, Grepafloxacin, Cinoxacin, Pipemidsäure, Sparfloxacin, Enoxacin, Pefloxacinmesilat, Fleroxacin, Levofloxacin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.

7. Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der wirksame Arzneistoff Ciprofloxacin oder Norfloxacin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.

8. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff aus der Gruppe der Makrolidantibiotika ausgewählt ist.

9. Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Makrolidantibiotikum Clarithromycin, Azithromycin, Spiramycin, Roxithromycin oder verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist oder ein Derivat des Erythromycins oder ein verträgliches Salz davon ist oder ein Prodrug davon ist.

10. Arzneimittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff Clarithromycin oder Azithromycin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.

11. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff aus der Gruppe der gegen Tuberkulose wirksamen Stoffe ausgewählt ist.
12. Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der gegen Tuberkulose wirksame Stoff Ethambutol, Ethionamid, Terizidon, Pyrazinamid, Isoniazid, Prothionamid und Rifampicin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.
13. Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff Ethambutol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.
14. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff aus der Gruppe der aus einer Kombination aus Sulfonamiden und einem Folsäurereduktase-Inhibitor bestehenden Chemotherapeutika ausgewählt ist.
15. Arzneimittel nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Chemotherapeutikum Cotetroxacin, Cotrifamol, Cotrimacin, Cotrimoxazol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.
16. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Arzneistoff Cotrimoxazol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.
17. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur topischen Behandlung oder Prävention und/oder Remissionserhaltung entzündlicher Darmerkrankungen sowie möglicher Begleiterkrankungen bzw. Folgeerkrankungen.

18. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 17, das so formuliert ist, daß es ein kontrolliertes Freigabeprofil aufweist.
19. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 18, bei dem der magensaftresistente Überzug ein Polymer oder Copolymer umfaßt, das Monomereinheiten enthält, die von (Meth)acrylaten und/oder Phthalsäuremonoestern abgeleitet sind.
20. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Pelletformulierung handelt.
21. Arzneimittel nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff im Pelletkern in einer Polymermatrix eingebettet ist.
22. Arzneimittel nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das matrixbildende Polymer Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) oder Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonioethyl methacrylat-chlorid) ist.
23. Arzneimittel nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß das matrixbildende Polymer zumindest 5 Gew.-% des Gesamtgewichts des Kerns ausmacht.
24. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 20 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Kern und der magensaftresistente Überzug durch eine quellbare Diffusionsschicht getrennt sind.
25. Arzneimittel nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die quellbare Diffusionsschicht aus Cellulosederivaten und/oder pharmazeutisch verträglichen Gummen besteht.
26. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 20 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Kern und der magensaftresistente Überzug durch eine für Flüssigkeiten permeable Hülle getrennt sind.



27. Arzneimittel nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die permeable Hülle aus wasserunlöslichen und/oder pH-abhängig wasserlöslichen Polyacrylaten besteht.
28. Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 20 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Gelatinekapsel oder eine Pellettablette handelt.
29. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Tablettenformulierung handelt.
30. Arzneimittel nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß sich der Arzneistoff in einem quellbaren Kern befindet und der Tablettenkern mit einer magensaftresistenten Hülle überzogen ist.
31. Arzneimittel nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß der quellbare Kern aus Polyethylenglykol und Carbopol besteht.
32. Verwendung eines Arzneistoffs aus der Gruppe der gegen Protozoen wirksamen Stoffe, der Gruppe der Chinolonantibiotika, der Gruppe der Makrolidantibiotika, der Gruppe der gegen Tuberkulose wirksamen Stoffe oder der Gruppe der aus einer Kombination aus Sulfonamiden und einem Folsäurereduktase-Inhibitor bestehenden Chemotherapeutika oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon oder einem pharmazeutisch verträglichen Derivat davon oder einem Prodrug davon oder einem Gemisch aus zwei oder mehreren der vorstehenden Arzneistoffe, Salze, Derivate oder Prodrugs zur Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Behandlung oder Prävention und/oder zum Remissionserhalt entzündlicher Darmerkrankungen oder damit verbundener Begleiterkrankungen und Folgeerkrankungen.
33. Verwendung eines Arzneistoffs aus der Gruppe der gegen Protozoen wirksamen Stoffe, der Gruppe der

Chinolonantibiotika, der Gruppe der Makrolidantibiotika, der Gruppe der gegen Tuberkulose wirksamen Stoffe oder der Gruppe der aus einer Kombination aus Sulfonamiden und einem Folsäurereduktase-Inhibitor bestehenden Chemotherapeutika oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon oder einem pharmazeutisch verträglichen Derivat davon oder einem Prodrug davon oder einem Gemisch aus zwei oder mehreren der vorstehenden Arzneistoffe, Salze, Derivate oder Prodrugs zur Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Behandlung oder Prävention von Durchfällen parasitärer und/oder mikrobieller Genese.

34. Verwendung nach Anspruch 32 oder 33, wobei der Arzneistoff aus der Gruppe der gegen Protozoen wirksamen Stoffe ausgewählt ist und ein 5-Nitroimidazol-Derivat darstellt.

35. Verwendung nach Anspruch 34, wobei der gegen Protozoen wirksame Stoff Azanidazol, Nimorazol, Ornidazol, Propenidazol, Secnidazol, Ternidazol, Tinidazol oder Metronidazol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.

36. Verwendung nach Anspruch 35, wobei der gegen Protozoen wirksame Arzneistoff Metronidazol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.

37. Verwendung nach Anspruch 32 oder 33, wobei der Arzneistoff aus der Gruppe der Chinolonantibiotika ausgewählt ist.

38. Verwendung nach Anspruch 37, wobei das Chinolonantibiotikum Ciproflaxin, Norfloxacin, Ofloxacin, Nalixidin, Trovafloxacinmesilat, Alatrofloxacinmesilat, Grepafloxacin, Cinoxacin, Pipemidsäure, Sparfloxacin, Enoxacin, Pefloxacinmesilat, Fleroxacin, Levofloxacin oder ein

pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.

39. Verwendung nach Anspruch 38, wobei das Chinolonantibiotikum Ciproflaxin, Norfloxacin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.

40. Verwendung nach Anspruch 32 oder 33, wobei der Arzneistoff aus der Gruppe der Makrolidantibiotika ausgewählt ist.

41. Verwendung nach Anspruch 40, wobei das Makrolidantibiotikum Clarithromycin, Azithromycin, Spiramycin, Roxithromycin oder verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist oder ein Derivat des Erythromycins oder ein verträgliches Salz davon ist oder ein Prodrug davon ist.

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei der wirksame Arzneistoff Clarithromycin oder Azithromycin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.

43. Verwendung nach Anspruch 32 oder 33, wobei der Arzneistoff aus der Gruppe der gegen Tuberkulose wirksamen Stoffe ausgewählt ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei der gegen Tuberkulose wirksame Stoff Ethambutol, Ethionamid, Terizidon, Pyrazinamid, Isoniazid, Prothionamid und Rifampicin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.

45. Verwendung nach Anspruch 44, wobei der Arzneistoff ein Ethambutol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.
46. Verwendung nach Anspruch 32 oder 33, wobei der Arzneistoff aus der Gruppe der aus einer Kombination aus Sulfonamiden und einem Folsäurereduktase-Inhibitor bestehenden Chemotherapeutika ausgewählt ist.
47. Verwendung nach Anspruch 46, wobei das Chemotherapeutikum Cotetroxacin, Cotrifamol Cotrimazin, Cotrimoxazol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.
48. Verwendung nach Anspruch 47, wobei das Chemotherapeutikum Cotrimoxazol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon oder ein Prodrug davon ist.
49. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß ein Arzneimittelnkern mit einem gegen Protozoen wirksamen Stoff oder einem Chinolonantibiotikum oder einem Markolidantibiotikum oder einem gegen Tuberkulose wirksamen Stoff oder einem Chemotherapeutikum, das aus einer Kombination aus Sulfonamiden und einem Folsäurereduktase-Inhibitor besteht, oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon oder einem pharmazeutisch verträglichen Derivat davon oder einem Prodrug davon oder einem Gemisch aus zwei oder mehreren der genannten Arzneistoffe, Salze, Derivate oder Prodrugs davon mit einem magensaftresistenten Überzug beschichtet wird.